

WO0246176

Publication Title:

PPAR (PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR)
ACTIVATORS

Abstract:

Thiazole derivatives represented by the general formula (II) or salts thereof are used as PPAR activators: (II) wherein R<6> and R<7> are each hydrogen, nitro, C1-8 alkyl, C6-10 aryl, or the like, or alternatively R<6> and R<7> together with the carbon atoms to which they are bonded may form a benzene ring; G<1> is a single bond or carbonyl; R<8> is C1-8 alkyl, C6-10 aryl, arylalkyl (wherein the aryl moiety contains 6 to 10 carbon atoms and the alkyl moiety contains 1 to 8 carbon atoms), or the like; m is an integer of 0 to 5; Y<1> is CH₂-, carbonyl, or the like; Z<1> is oxygen or sulfur; R<9> and R<10> are each hydrogen or C1-8 alkyl; and R is hydrogen or C1-6 alkyl.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Patent Logistics, LLC

BEST AVAILABLE COPY

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年6月13日 (13.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/46176 A1(51) 国際特許分類: C07D 277/56,
277/68, 277/42, 277/82, 233/90, 233/88, 235/24, 235/30,
A61K 31/426, 31/428, 31/4164, 31/4184, A61P 43/00Saitama (JP). 増井誠一郎 (MASUI, Seichiro) [JP/JP];
〒362-0072 埼玉県上尾市中妻4-6-21 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10577

(22) 国際出願日: 2001年12月4日 (04.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-369891 2000年12月5日 (05.12.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケ
ミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3
号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田慎一
(YOSHIDA, Shinichi) [JP/JP]; 〒273-0031 千葉県船
橋市西船6-4-1 Chiba (JP). 佐久間韶悟 (SAKUMA,
Shogo) [JP/JP]; 〒342-0055 埼玉県吉川市吉川
1-28-1-205 Saitama (JP). 遠藤 剛 (ENDO, Tsuyoshi)
[JP/JP]; 〒174-0065 東京都板橋区若木3-23-6-A102
Tokyo (JP). 天童 温 (TENDO, Atsushi) [JP/JP]; 〒
344-0005 埼玉県春日部市大字橘郷299-1-704 Saitama
(JP). 高橋俊弘 (TAKAHASHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒
341-0033 埼玉県三郷市彦成4-1-6-505 Saitama (JP). 小
林邦夫 (KOBAYASHI, Kunio) [JP/JP]; 〒341-0018 埼
玉県三郷市早稲田5-1-3-202 Saitama (JP). 望月儒孝
(MOCHIDUKI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒270-1166 千葉県
我孫子市我孫子1-30-238 Chiba (JP). 山川富雄 (YA-
MAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒277-0884 千葉県柏市み
どり台2-23-2 Chiba (JP). 神田貴史 (KANDA, Takashi)
[JP/JP]; 〒341-0003 埼玉県三郷市彦成3-10-18-701(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZW, ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出
願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申
立て (規則4.17(ii))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PPAR (PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR) ACTIVATORS

(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤

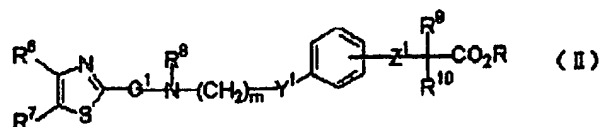
(57) Abstract: Thiazole derivatives represented by the general formula (II) or salts thereof are used as PPAR activators: (II) wherein R⁶ and R⁷ are each hydrogen, nitro, C₁₋₃ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, or the like, or alternatively R⁶ and R⁷ together with the carbon atoms to which they are bonded may form a benzene ring; G¹ is a single bond or carbonyl; R⁸ is C₁₋₃ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, arylalkyl (wherein the aryl moiety contains 6 to 10 carbon atoms and the alkyl moiety contains 1 to 8 carbon atoms), or the like; m is an integer of 0 to 5; Y¹ is CH₂, carbonyl, or the like; Z¹ is oxygen or sulfur; R⁹ and R¹⁰ are each hydrogen or C₁₋₃ alkyl; and R is hydrogen or C₁₋₆ alkyl.

[続葉有]



(57) 要約:

次の一般式 (I I)、



(式中、 R^6 及び R^7 は水素原子、ニトロ基、炭素原子数 1～8 のアルキル基、若しくは炭素原子数 6～10 のアリール基等を表すか、又は R^6 と R^7 が一緒になって R^6 及び R^7 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成しても良く、 G^1 は単結合又はカルボニル基を表し、 R^8 は炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 6～10 のアリール基、又はアリールアルキル基 (アリール部分の炭素原子数 6～10 で、アルキル部分の炭素原子数 1～8) 等を表し、 m は 0～5 の整数を表し、 Y^1 は $-\text{CH}_2-$ 、カルボニル基等を表し、 Z^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^9 及び R^{10} は水素原子又は炭素原子数 1～8 のアルキル基を表し、そして R は水素原子又は炭素原子数 1～6 のアルキル基を表す。)

で表されるチアゾール誘導体、又はその塩を PPAR の活性化剤として使用する。

明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤

技術分野

本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤に関する。

背景技術

ペルオキシソーム (peroxisome) は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤 (peroxisome proliferator) は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬 (フィブラート類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。

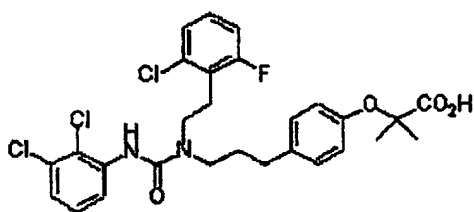
イッセマン (Isseman) らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator activated receptor: PPAR) と命名された。(Nature, 347, p645-650, 1990)

PPARはこれまでPPAR α 、PPAR γ 及びPPAR δ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。(Proc. Natl. Acad. Sci. US A, 91, p7335-7359, 1994)

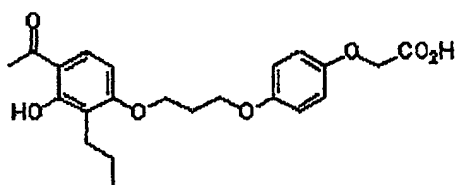
上述したフィブラート系薬剤はこのうちPPAR α に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG (トリグリセリド) の低下作用が認められている。

また糖尿病治療薬であるチアゾリジンジオン系化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) は、PPAR γ のリガンドとして知られている。

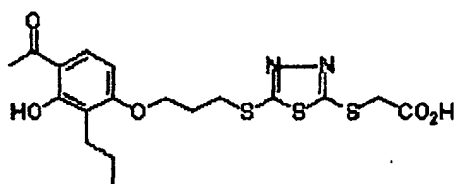
PPAR δ 活性化作用を有する薬物としては、例えば次式、



で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome)、次式、



で表されるL-165041 (Merck) 或いは次式、

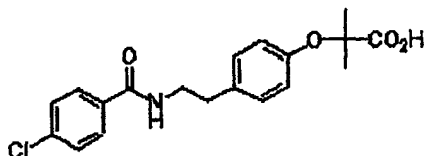


で表されるYM-16638 (山之内製薬) 等が知られている。

GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO 92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO 97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO 99/04815に血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。

更に最近、PPAR δ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告(JBC, 272(6)、p3406-3410, 1997; Cell, 99, p335-345, 1999)がなされている。

一方、後記一般式 (I I) で表される本発明化合物 (チアゾール誘導体) と類似した構造を有する化合物として血清脂質改善作用を有するベザフィブラート (Bezafibrate) が挙げられる。



ベザフィブラートと本発明化合物とは共にベンゼン環にアミノ基で置換されたアルキル基とカルボキシル基で置換されたアルコキシ基が結合した化学構造を有するが、このアミノ基で置換されたアルキル基が、ベザフィブラートではN-(p-クロロベンゾイル)アミノアルキル基であり、本発明化合物ではN-(窒素含有複素環、又は窒素含有複素環カルボニル)アミノアルキル基であり、両者は構造上明確に相違する。

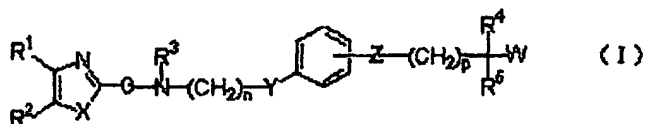
また、上記のGW-2433 (WO 92/10468) もベンゼン環にアミノ基で置換されたアルキル基とカルボキシル基で置換されたアルコキシ基が結合した化学構造を有するが、GW-2433ではかかるアミノ基で置換されたアルキル基がN-(フェニルカルバモイル)アミノアルキル基であるので、本発明化合物とは構造上明確に相違する。

その他、米国特許第6028087号、中国特許第1114321号、WO 97/36887、WO 94/21599、WO 94/14775、WO 98/17646、米国特許第5364869号及び特開平6-25250には本発明化合物と構造の一部を共通とする化合物の記載があるが、これら文献記載の化合物も本発明化合物とは明確に構造上の相違がある。

本発明の目的はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化作用を有する下記一般式 (I) で表される化合物、下記一般式 (I I) で表されるチアゾール誘導体及びその塩を提供することにある。

発明の開示

即ち、本発明は、次の一般式 (I)、



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基、若しくは炭素原子数6～10のアリール基を表すか、又は R^1 と R^2 が一緒になって R^1 及び R^2 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成しても良く、

X は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^0-$ (R^0 は水素原子又は炭素原子数1～8のアルキル基)、又は $-CH=CH-$ を表し、

G は単結合又はカルボニル基を表し、

R^3 は炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数2～8のアルケニル基、炭素原子数2～8のアルキニル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基、炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基、炭素原子数6～10のアリール基、アリールアルキル基 (アリール部分の炭素原子数6～10で、アルキル部分の炭素原子数1～8)、複素環基、又は複素環アルキル基 (アルキル部分の炭素原子数1～8) を表し、

n は0～5の整数を表し、

Y は $-CH_2-$ 、カルボニル基、又は $-CH=CH-$ を表し、

Z は酸素原子又は硫黄原子を表し、

p は0～5の整数を表し、

R^4 及び R^5 はそれぞれ水素原子又は炭素原子数1～8のアルキル基を表し、

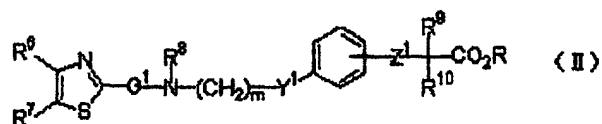
そして W はカルボキシ基、炭素原子数2～8のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、又はテトラゾリル基を表す。

上記 R^1 及び R^2 のアリール基、 R^3 のアリール基、アリールアルキル基、複素環基、複素環アルキル基、並びに R^1 と R^2 が一緒になって R^1 及び R^2 が結合している炭素原子と共に形成されるベンゼン環は炭素原子数1～8のアルキル基、炭

炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアルコシカルボニル基、炭素原子数 2～8 のアシル基、ホルミル基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）、又はジアルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）から選ばれる置換基を有していても良い。）

で表される化合物又はその塩に関する。

また、本発明は次の一般式（II）、



（式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、若しくは炭素原子数 6～10 のアリール基を表すか、又は R^6 と R^7 が一緒になって R^6 及び R^7 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成しても良く、

G^1 は単結合又はカルボニル基を表し、

R^8 は炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 2～8 のアルケニル基、炭素原子数 2～8 のアルキニル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 6～10 のアリール基、アリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数 6～10 で、アルキル部分の炭素原子数 1～8）、複素環基、又は複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数 1～8）を表し、

m は 0～5 の整数を表し、

Y^1 は $-CH_2-$ 、カルボニル基、又は $-CH=CH-$ を表し、

Z^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^9 及び R^{10} はそれぞれ水素原子又は炭素原子数 1～8 のアルキル基を表し、

そして R は水素原子又は炭素原子数 1～6 のアルキル基を表す。

上記 R^6 及び R^7 のアリール基、 R^8 のアリール基、アリールアルキル基、複素

環基、複素環アルキル基、並びに R^6 と R^7 が一緒になって R^6 及び R^7 が結合している炭素原子と共に形成されるベンゼン環は炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 2～8 のアシル基、ホルミル基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）、又はシアルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）から選ばれる置換基を有していても良い。）

で表されるチアゾール誘導体又はその塩に関する。

さらにまた本発明は上記一般式（I）で表される化合物若しくは上記一般式（II）で表される化合物又はこれらの塩を有効成分として含有する PPAR の活性化剤に関する。

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式（I）における記号の説明をする。

上記一般式（I）の R^1 、 R^2 のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が挙げられる。 R^1 、 R^2 、 R^0 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の炭素原子数 1～8 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、又はベンチル基等が挙げられる。 R^1 及び R^2 の炭素原子数 1～8 のアルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、又はベンチルオキシ基等が挙げられる。

R^3 の炭素原子数 2～8 のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基等が挙げられる。

R^3 の炭素原子数 2～8 のアルキニル基としては、プロパルギル基等が挙げられる。

R^3 の炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

R^3 の炭素原子数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～8のアルキル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 及び R^3 のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

R^3 のアリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数6～10で、アルキル部分の炭素原子数1～8）としては、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

R^3 の複素環としては、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、キノリル基、インドリル基、又はベンゾフランニル基等が挙げられる。

R^3 の複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数1～8）としては、前記 R^3 の複素環基の例としてあげた複素環基がメチル基、エチル基、プロピル基に置換したものが挙げられる。

また上記一般式(I)の R^1 及び R^2 のアリール基、 R^3 のアリール基、アリールアルキル基、複素環基、複素環アルキル基、並びに R^1 と R^2 が一緒になって R^1 及び R^2 が結合している炭素原子と共に形成されるベンゼン環の置換基として挙げられる基又は原子のうち、炭素原子数1～8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、又はペンチル基等が挙げられ、炭素原子数1～8のアルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、又はペンチルオキシ基等が挙げられ、炭素原子数2～8のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素原子数2～8のアシル基としては、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられ、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が挙げられ、アルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は1～8）としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基が挙げられ、そしてジアルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は1～8）としてはジメチ

ルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

次に上記一般式 (I I) における記号の説明をする。

上記一般式 (I I) において、 R^6 及び R^7 のハロゲン原子としては、上記一般式 (I) の R^1 及び R^2 で例示したハロゲン原子と同じものが、 R^8 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} の炭素原子数 1～8 のアルキル基としては、同じく R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^6 で例示したアルキル基と同じものが、 R^6 、 R^7 の炭素原子数 1～8 のアルコキシ基としては、 R^1 及び R^2 で例示をしたアルコキシ基が挙げられる。

上記一般式 (I I) において、 R^8 の炭素原子数 2～8 のアルケニル基、炭素原子数 2～8 のアルキニル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、アリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数 6～10 で、アルキル部分の炭素原子数 1～8）、複素環及び複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数 1～8）としては同じく上記一般式 (I) の R^3 で例示したものが挙げられる。

R^6 、 R^7 及び R^8 のアリール基としては同じく上記一般式 (I) の R^1 、 R^2 及び R^3 のアリール基として例示したものが挙げられる。

また上記一般式 (I I) で R^6 及び R^7 のアリール基、 R^8 のアリール基、アリールアルキル基、複素環基、複素環アルキル基、並びに R^6 と R^7 が一緒になって R^6 及び R^7 が結合している炭素原子と共に形成されるベンゼン環が有していても良い置換基として挙げられる炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 2～8 のアシル基、ハロゲン原子、アルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）、又はジアルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）としては、同じく上記一般式 (I) の R^1 及び R^2 のアリール基、 R^3 のアリール基、アリールアルキル基、複素環基、複素環アルキル基、並びに R^1 と R^2 が一緒になって R^1 及び R^2 が結合している炭素原子と共に形成されるベンゼン環の置換基として挙げられる基又は原子ので例示したものが挙げられ、さらにこれらの置換基の数は 1～3 が好ましい。

(1) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表されるチアゾール誘導体のうち、 R^6 が炭素原子数 1～8 のアルキル基、又は置換基として炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアシル基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、又はアミノ基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニルアルキル基（アルキル部分の炭素原子数は 1～8）であるチアゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(2) また、本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表されるチアゾール誘導体のうち、 Y^1 が $-CH_2-$ である上記一般式 (I I) で表されるチアゾール誘導体若しくはその塩、又は R^6 が上記 (1) で記載のもので、 Y^1 が $-CH_2-$ である上記一般式 (I I) で表されるチアゾール誘導体若しくはその塩が好ましい。

(3) さらにまた、上記一般式 (I I) で、 R^6 及び R^7 はそれぞれ水素原子、ニトロ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基若しくはベンチル基等の炭素原子数 1～6 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基若しくはベンチルオキシ基等の炭素原子数 1～6 のアルコキシ基を表すか、又は R^6 と R^7 が一緒になって R^6 及び R^7 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成することが好ましい。

G^1 は単結合又はカルボニル基である。

R^8 はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基若しくはベンチル基等の炭素原子数 1～6 のアルキル基、フェニルアルキル基（アルキル部分の炭素原子数は 1～6）が好ましく、更に好ましくはベンジル基、フェネチル基若しくは 3-フェニルプロピル基等のフェニルアルキル基（アルキル部分の炭素原子数は 1～6）が挙げられる。

m は 1～4 の整数が好ましい。

Y^1 は $-CH_2-$ が好ましい。

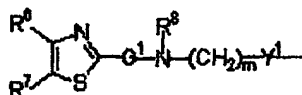
Z^1 は酸素原子が好ましい。

R^9 及び R^{10} は同一又は異なりメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基若しくはペンチル基等の炭素原子数 1~6 のアルキル基が好ましく、さらに好ましくは R^9 及び R^{10} は共にメチル基、エチル基又はプロピル基が挙げられる。

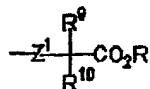
そして R は水素原子が好ましい。

上記 R^8 のフェニルアルキル基（アルキル部分の炭素原子数は 1~6）、並びに R^6 と R^7 が一緒になって R^8 及び R^7 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成する場合にベンゼン環が有していても良い置換基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基若しくはペンチル基等の炭素原子数 1~6 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基若しくはペンチルオキシ基等の炭素原子数 1~6 のアルコキシ基、メトキシカルボニル基若しくはエトキシカルボニル基等の炭素原子数 2~6 のアルコキシカルボニル基、アセチル基若しくはプロピオニル基等の炭素数 2~6 のアシル基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基が好ましい。

尚、フェニル基に結合している



に対して



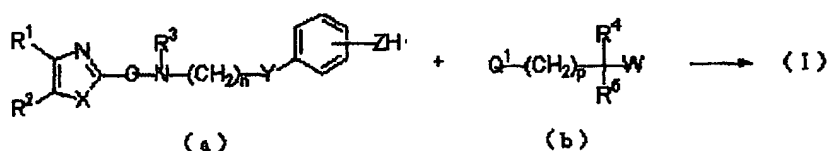
は、3又は4位に結合することが好ましく、更に好ましくは4位が挙げられる。

本発明化合物である上記一般式（Ⅰ）で表される化合物及びその塩、並びに上記一般式（ⅠⅠ）で表されるチアゾール誘導体及びその塩は、シス、トランスの幾何異性体や光学異性体等も存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明に含まれる。

更にまた、本発明化合物としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩等の製薬学的に許容される塩も含まれる。

次に本発明化合物である一般式（I）の製造方法を記載する。

合成方法 1

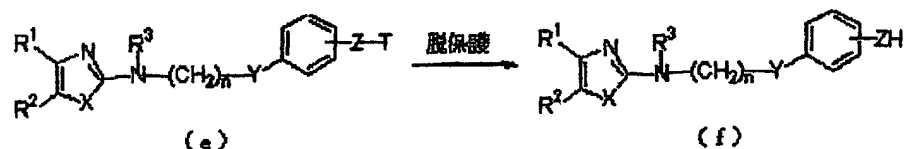
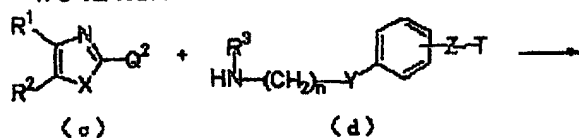


(式中、Q¹は臭素原子、塩素原子等の脱離基を表し、そしてR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、G、n、Y、Z、p及びWは前記と同じ。)

上記反応は一般式（a）で表されるフェノール（又はチオフェノール）誘導体と一般式（b）で表される化合物を炭酸カリウム等の塩基の存在下、アセトン、エチルメチルケトン等の溶媒中で行うことができる。

原料である一般式 (a) で表されるフェノール (又はチオフェノール) 誘導体は例えば以下の方法により得ることができる。

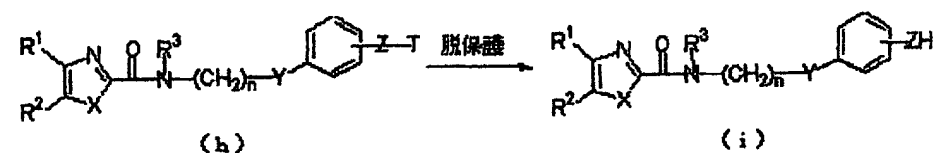
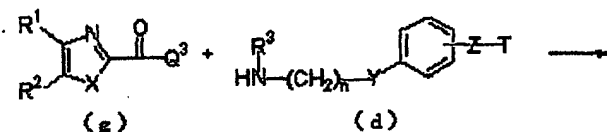
(i) G = 単結合で、 $Y = -CH_2-$ 又は $-CH=CH-$ の場合



(式中、 Q^2 は臭素原子、塩素原子等の脱離基を表し、 T は水素原子又は水酸基(又はメルカプト基)の保護基を表し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 及び Z は前記と同じ。)

一般式(e)の化合物は一般式(c)の複素環化合物と一般式(d)のアミンを水素化ナトリウム等の塩基の存在下、DMSO等の溶媒中で反応させ得ることができる。ここで T が水酸基(又はメルカプト基)の保護基の場合、更に得られた一般式(e)の化合物を脱保護することにより一般式(f)で表される化合物を得ることができる。

(ii) G =カルボニル基で、 $\text{Y}=-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ の場合

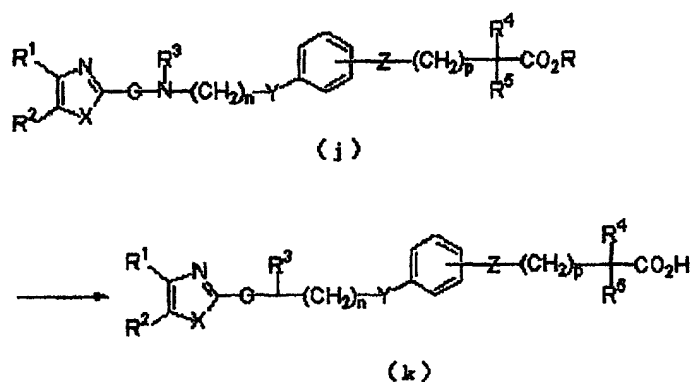


(式中、 Q^3 は水酸基、 p -トシル基、臭素原子若しくは塩素原子のハロゲン原子、又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ若しくはブトキシ等の炭素原子数1~6のアルコキシ基を表し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 、 Z 及び T は前記と同じ。)

一般式 (h) の化合物は一般式 (g) のカルボン酸誘導体と一般式 (d) のアミンをソジウム メトキサイド等の塩基の存在下、ベンゼン等の溶媒中で反応させることで得ることができる (アミド化反応)。ここで T が保護基の場合、さらに得られた一般式 (h) の化合物を脱保護することにより一般式 (i) で表される化合物を得ることができる。

合成方法 2

W = カルボキシル基の場合

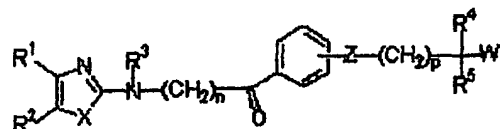
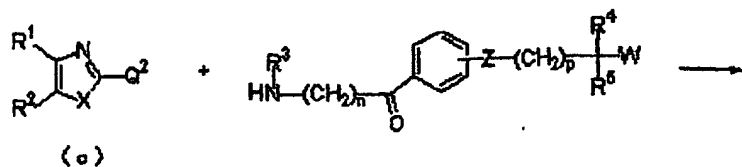


(式中、 R^{20} はアルキル基を表し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 G 、 n 、 Y 及び p 前記と同じ。)

一般式 (k) で表される化合物は、一般式 (j) で表されるエステル体を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウム等の塩基の存在下、エタノール等の溶媒中で加水分解反応に付すことにより得ることができる。

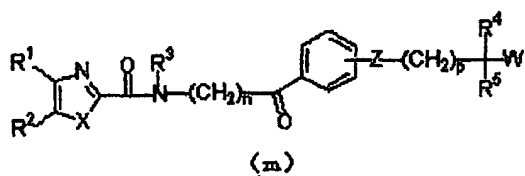
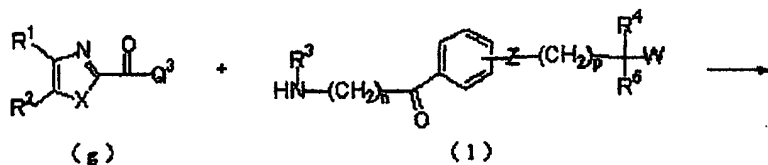
合成方法 3

(i) G = 単結合で、 Y = カルボニル基の場合



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Q^2 、 n 、 Z 、 p 及び W は前記と同じ。)

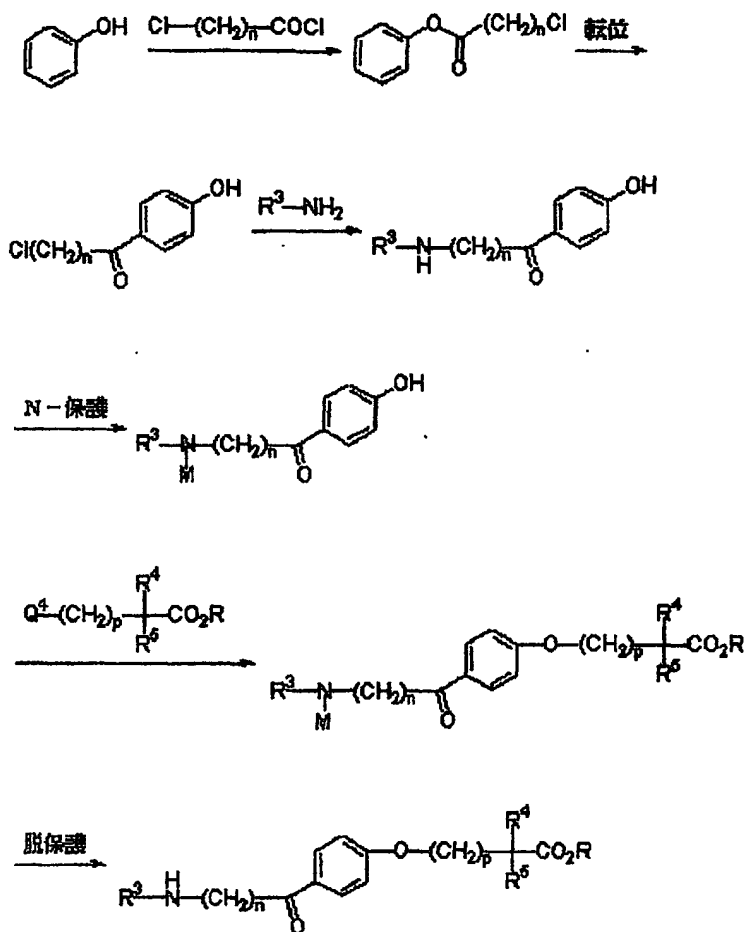
(ii) G =カルボニル基で、 Y =カルボニル基の場合



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Q^3 、 n 、 Z 、 p 及び W は前記と同じ。)

上記(i)，(ii)の反応は無溶媒、又はDMSO、DMF、ベンゼン若しくはトルエン等の溶媒中、場合によっては炭酸カリウム等の塩基の存在下行うことができる。

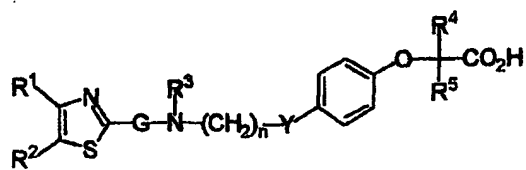
また、上記一般式(1)で表されるアミンは例えば以下の合成ルートで得ることができる。



(式中、Mは窒素原子の保護基を、 Q^4 はp-tertシル基、又は臭素原子若しくは塩素原子等のハロゲン原子を表し、そして R^3 、 R^4 、 R^5 、R、n及びpは前記と同じ。)

かくして得られた本発明化合物の代表化合物例を次に示す。

(1) 上記一般式(I)で表される化合物で、 $\text{X}=\text{S}$ 、 $\text{Z}=\text{O}$ 、 $p=0$ 、 $\text{W}=\text{CO}_2\text{H}$ の化合物例：



【表 1】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	G	Y	n
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	C=O	CH ₂	2
F	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Cl	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Me	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Et	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
ⁱ Bu	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Ome	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Oet	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
OPr ⁱ	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	F	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Cl	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Et	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	ⁱ Pr	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	ⁱ Bu	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Ome	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Oet	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	OPr ⁱ	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2

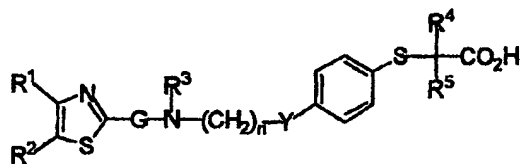
【表 2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	G	Y	n
H	H	ⁱ Bu	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH=CH ₂	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	c-Hex	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	CH ₂ -cHex	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	Thiazolyl	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	結合手	CH ₂	2
F	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
Cl	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
Me	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
Bt	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
ⁱ Bu	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Cl	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Et	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	ⁱ Pr	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	ⁱ Bu	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2

【表 3】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	G	Y	n
H	OMe	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	c-Hex	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	CH ₂ -cHex	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	Thiazolyl	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	C=O	C=C	1
iPr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	結合手	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	結合手	C=O	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2

(2) 上記一般式 (I) で表される化合物で、 $X = S$ 、 $Z = S$ 、 $p = 0$ 、 $W = CO_2H$ の化合物例：



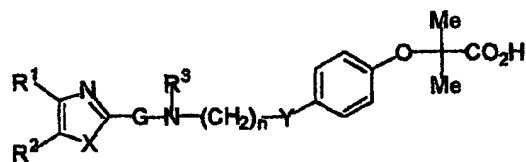
【表 4】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	G	Y	N
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	C=O	CH ₂	2
Cl	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Me	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Et	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
ⁱ Bu	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Cl	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Et	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	ⁱ Pr	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	ⁱ Bu	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	OMe	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	结合手	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	结合手	CH ₂	2
Cl	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	结合手	CH ₂	2
Me	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	结合手	CH ₂	2
Et	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	结合手	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	结合手	CH ₂	2

【表 5】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	G	Y	N
ⁱ Bu	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
Ome	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Cl	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Et	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	ⁱ Pr	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	ⁱ Bu	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	OMe	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	C=O	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	C=O	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	結合手	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Et	結合手	C=O	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	結合手	C=O	2

(3) 上記一般式 (I) で表される化合物で、 $Z = O$ 、 $p = 0$ 、 $R^4 = R^6 = \text{メチル基}$ 、 $W = CO_2H$ の化合物例：



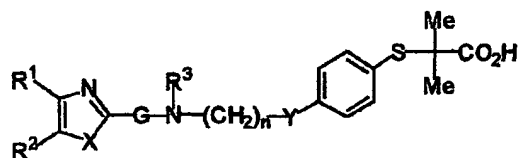
【表 6】

R ¹	R ²	R ³	G	X	Y	n
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2

【表 7】

R ¹	R ²	R ³	G	X	Y	n
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2

(4) 上記一般式 (I) で表される化合物で、 $Z = O$ 、 $p = 0$ 、 $R^4 = R^5 = \text{メチル基}$ 、 $W = \text{CO}_2\text{H}$ の化合物例：



【表 8】

R ¹	R ²	R ³	G	X	Y	n
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NH	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NH	C=O	2

【表 9】

R ¹	R ²	R ³	G	X	Y	n
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
Ome	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
Ome	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	CH ₂	2
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
Ome	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	C=O	NMe	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
Ome	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=C	1
H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
ⁱ Pr	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
Ome	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
Ph	H	CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2
CH=CH-CH=CH		CH ₂ CH ₂ Ph	結合手	NMe	C=O	2

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物のPPAR δ 活性化作用は、CV-1細胞にキメラ受容体発現プラスミド(GAL4-hPPAR δ LBD)、レポータープラスミド(UAS x4-TK-LUC)及び β -ガラクトシダーゼ(β -GAL)発現プラスミドをリポフェクション試薬DMRIE-C(Life Technologies)によりトランスフェクト後、本発明化合物又は比較化合物であるGW-2433の存在下、40時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -GAL活性を測定することにより求めた。

尚、ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正した。

同様な方法によりPPAR α 及び γ 活性化作用に関する相対的なリガンド活性を算出した。(後記実施例8)

表10記載の様に、本発明化合物は優れたPPAR活性化作用(PPAR α 、 γ 又は δ 活性化作用)を示した。

従って、本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたPPAR活性化作用を有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症(Mano H. et. Al., (2000) J. Biol. Chem., 275:8126-8132)、バセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー等の予防、あるいは治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散

剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC-Ca) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP) などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg~100mg、経口投与で1日1mg~2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

実施例 1

(1) 4-ヒドロキシケイ皮酸メチル

4-ヒドロキシケイ皮酸 (20.0g, 121.5mmol) をメタノール (120mL) に溶解し、濃硫酸 (0.2mL) を加えて、23時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水の混合溶液、ならびに飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して21.76g (純度99.5%, 定量的収率) の標題化合物 (茶色味を帯びた白色結晶) を得た。

mp: 130-132°C

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ:

3.81 (3H, s),
6.30 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$),
6.86 (2H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 7 Hz),
7.42 (2H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 7 Hz),
7.64 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$)

(2) 4-メトキシメトキシケイ皮酸メチル

4-ヒドロキシケイ皮酸メチル (21.76 g, 純度 99.5%, 121.5 mmol) を乾燥 DMF (100 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 5.35 g, 133.8 mmol) を少しずつ加え、30 分間攪拌した。次いでクロロメチル メチルエーテル (10.0 mL, 132.9 mmol) を加え、室温で 2 時間 30 分攪拌後、氷水および酢酸エチルの混合溶液の中に注いだ。5 分間攪拌し、有機層を分液後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して 27.14 g (純度 99.5%, 定量的収率) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

3.48 (3H, s),
3.80 (3H, s),
5.20 (2H, s),
6.33 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$),
7.04 (2H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 7 Hz),
7.47 (2H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 7 Hz),
7.65 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$)

(3) 4-メトキシメトキシケイ皮酸

4-メトキシメトキシケイ皮酸メチル (27.14 g, 純度 99.5%, 121.5 mmol) をメタノール (150 mL) および THF (20 mL) の混合溶液に溶解し、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (45 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌後、メタノール (50 mL) を加えて 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルおよび水を加え、濃塩酸を pH 4 になるまで加えた。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄後、風乾して 22.77 g (収率 90.0%) の標題化合物を白色結晶として得た。

mp: 147–149 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ:

3.49 (3H, s),
5.21 (2H, s),
6.36 (1H, d, J = 16 Hz),
7.04 (2H, d, J = 9 Hz),
7.50 (2H, d, J = 9 Hz),
7.75 (1H, d, J = 16 Hz)

(4) 3-(4-メトキシメトキシフェニル)-N-(フェネチル)プロパンアミド

4-メトキシメトキシケイ皮酸 (20.9 g, 100 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (19.2 g, 100 mmol) および乾燥ジクロロメタン (100 mL) を混合し、室温で 15 分間攪拌後、氷冷下、フェネチルアミン (12.7 mL, 101 mmol) を加えて室温で 19 時間攪拌した。反応溶液を水、0.1 M 塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、26.6 g の 3-(4-メトキシメトキシ

シフェニル) -N-(フェネチル) -2-プロペンアミドの粗体を黄色味がかった白色結晶として得た。この粗体 20.0 g をエタノール (50 mL) およびメタノール (50 mL) の混合溶媒に溶解し、パラジウム-活性炭 (10%, 3.4 g, 3.19 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。不溶物を濾過により除去し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-1/2) にて精製して 12.89 g (純度 97.7%, 収率 53.4%) の標題化合物を白色結晶として得た。

mp: 85-87°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ:

2.38 (2H, t, J = 8 Hz),

2.74 (2H, t, J = 7 Hz),

2.88 (2H, t, J = 8 Hz),

3.46 (3H, s),

3.49 (2H, t, J = 7 Hz),

5.14 (2H, s),

5.30 (br s, 1H),

6.93-6.97 (2H, m),

7.07-7.11 (4H, m),

7.18-7.31 (3H, m)

(5) 3-(4-メトキシメトキシフェニル) -N-(フェネチル) プロピルアミン

水素化リチウムアルミニウム (1.22 g, 32.1 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に懸濁し、氷冷下、上記 4 (10.3 g, 純度 97.7%, 32.1 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、2 時間加熱還流し、氷冷下、飽和硫酸ナトリウム水溶液を少しずつ加えた。不溶物を濾過により除去し、THF で洗浄した洗浄液と合わせ、減圧下溶媒を留去し

た後、残渣を酢酸エチルに溶解した。水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して9.51g (純度93.0%, 収率92.0%) の標題化合物を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

- 1. 76 (2H, dt, $J=7\text{Hz}$, 15Hz),
- 2. 56 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 2. 64 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
- 2. 76–2. 90 (4H, m),
- 3. 47 (3H, s),
- 5. 14 (2H, s),
- 6. 91–6. 97 (2H, m),
- 7. 03–7. 09 (2H, m),
- 7. 16–7. 32 (5H, m)

(6) 4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-カルボン酸エチル

3-メチル-2-ブタノン (10.0mL, 92.9mmol) を乾燥メタノール (50mL) に溶解し、氷冷下、臭素 (4.8mL, 93.2mmol) を一気に加え、50分間激しく攪拌した。反応溶液に水 (30mL) を加え、室温で15分間攪拌し、水を加えた後、エーテルで抽出した。10%炭酸カリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノンの粗体10.64gを淡黄色油状物として得た。この粗体 (1.77g) およびエチル チオオキサメート (ethyl thiooxamate) (1.00g, 7.51mmol) をエタノール (35mL) に溶解し、19時間加熱還流後、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム=1/10) にて精製して1.09

g (純度 76.0%, 収率 26.7%) の標題化合物を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.35 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$),
- 1.43 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
- 3.25 (1H, dq, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 4.48 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$)
- 7.20 (1H, s)

(7) 4-イソプロピル-N-[3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル]-N-(フェネチル)-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド

3-(4-メトキシメトキシフェニル)-N-(フェネチル)プロピルアミン (純度 93.0%, 1.00 g, 3.11 mmol) および 4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-カルボン酸エチル (0.58 g, 純度 76.0%, 2.21 mmol) を混合し、50℃で6日間攪拌した後、室温まで冷却した。ここに乾燥ベンゼン (2 mL) およびソジウム メトキサイド (168 mg, 3.11 mmol) を加え、4時間加熱還流し、室温まで冷却後、氷水および酢酸エチルを加えた。さらに、2 M 塩酸水溶液を pH 4 になるまで加え、有機層を分液し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/5) にて精製して 0.83 g (純度 95.7%, 収率 79.4%) の標題化合物をオレンジ色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.33 (6H, dd, $J=3\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 1.97 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.03 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),

2. 57 (1H, t, $J=8$ Hz),
2. 63 (1H, t, $J=8$ Hz),
2. 93–3. 01 (2H, m),
3. 05–3. 19 (1H, m),
3. 48 (3H, s),
3. 51 (1H, t, $J=8$ Hz),
3. 66 (1H, t, $J=8$ Hz),
3. 97 (1H, t, $J=8$ Hz),
4. 23 (1H, t, $J=8$ Hz),
5. 15 (2H, s),
6. 92–6. 98 (2H, m),
7. 03–7. 14 (3H, m),
7. 16–7. 33 (5H, m)

(8) N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-4-イソプロピル
-N-(フェネチル)-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド

4-イソプロピル-N-[3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル]
]-N-(フェネチル)-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド (500 mg, 純度 95.7%, 1.06 mmol) を THF (3 mL) およびイソプロパ
ノール (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 M 塩酸水溶液 (0.5 mL) を加
え、室温で 16 時間 30 分攪拌後、2 M 塩酸水溶液 (1 mL) およびイソプロパ
ノール (1 mL) を加えて室温で 9 時間、次いで 50°C で 14 時間攪拌した。減
圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、水および飽和食塩水で順次洗浄
した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して 530 mg (純度 8
1.8%, 定量的収率) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1. 33 (6H, dd, $J=3$ Hz, 7 Hz),

- 1. 96 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 00 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 56 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 61 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 92-3. 01 (2H, m),
- 3. 04-3. 19 (1H, m),
- 3. 50 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3. 62-3. 69 (1H, m),
- 3. 97 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4. 23 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4. 72-4. 82 (1H, m),
- 6. 72-6. 77 (2H, m),
- 6. 98-7. 08 (3H, m),
- 7. 16-7. 33 (5H, m)

(9) 2-[4-[3-[N-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-4-イソプロピル-N-(フェネチル)-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド (530 mg, 純度 81.8%, 1.06 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (230 mg, 1.18 mmol) および炭酸カリウム (170 mg, 1.23 mmol) を乾燥アセトン (3 mL) に加え、19時間30分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/5-1/3) にて精製して134 mg (純度 96.6%, 収率 23.4%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1. 25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
- 1. 32 (3H, s),
- 1. 34 (3H, s),
- 1. 56 (6H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 1. 96 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 00 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 55 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 61 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2. 92–3. 01 (2H, m),
- 3. 05–3. 20 (1H, m),
- 3. 50 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3. 65 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3. 97 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4. 23 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 6. 73–6. 79 (2H, m),
- 6. 97–7. 09 (3H, m),
- 7. 16–7. 33 (5H, m)

(10) 2-[4-[3-[N-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

2-[4-[3-[N-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル (134 mg, 純度 96.6%, 0.25 mmol) をエタノール (1.3 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を加え、室温で 23 間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルおよび

1 M塩酸水溶液を加え、有機層を分液し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して131mg（純度92.6%，収率98.1%）の標題化合物を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

1.33 (6H, d, $J=7\text{Hz}$),
1.56 (6H, s),
1.97 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.01 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.59 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.97 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.98 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.05–3.19 (1H, m),
3.51 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.61–3.69 (1H, m),
3.98 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
4.24 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
6.84–6.90 (2H, m),
7.03–7.15 (3H, m),
7.17–7.33 (5H, m),

IR (cm^{-1} , KBr) :

3028, 2964, 2937, 1738, 1618, 1508, 1479,
1454, 1379, 1373, 1240, 1146, 1047, 702

実施例2

(1) 1, 3-チアゾール-2-カルボン酸エチル

2-トリメチルシリル-1, 3-チアゾール (2.0 mL, 12.6 mmol) を乾燥ベンゼン (6 mL) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル (2.4 mL, 25.2 mmol) を滴下後、水浴中で30分間、次いで室温で19時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (24 mL) を滴下し、10分間攪拌した後、有機層を分液した。水 (6 mL) および飽和食塩水 (6 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製して0.99 g (収率50.0%) の標題化合物を白色結晶として得た。

mp: 44-45°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ:

1.45 (3H, t, J=7 Hz),

4.49 (2H, q, J=7 Hz),

7.64 (1H, d, J=3 Hz),

8.03 (1H, d, J=3 Hz)

(2) N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-(フェネチル)-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド

3-(4-メトキシメトキシフェニル)-N-(フェネチル)プロピルアミン (純度93.0%, 970 mg, 3.01 mmol) および1, 3-チアゾール-2-カルボン酸エチル (315 mg, 2.00 mmol) を乾燥ベンゼン (4 mL) に溶解し、ソジウム メトキサイド (162 mg, 3.00 mmol) を加え、4時間加熱還流後、室温まで冷却した。氷水および酢酸エチルを加え、さらに、3 M塩酸水溶液をpH 4になるまで加えた後、不溶物を濾過により除去した。濾液と不溶物の酢酸エチル洗浄液を合わせ、有機層を分液し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/5-1/3) に付してN-[3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル]-N

ー(2-フェネチル)ー1, 3-チアゾールー2-カルボキサミドの粗体を500mg得た。この粗体(300mg)をTHF(1.8mL)およびイソプロパノール(1.1mL)の混合溶媒に溶解し、2M塩酸水溶液(1.1mL)を加え、50℃で20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて精製して268mg(純度92.4%, 収率56.3%)の標題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ:

- 1.91-2.02 (2H, m),
- 2.55 (1H, t, J=8Hz),
- 2.62 (1H, t, J=8Hz),
- 2.96 (2H, d, J=8Hz),
- 3.52 (1H, t, J=8Hz),
- 3.67 (1H, t, J=8Hz),
- 3.95 (1H, t, J=8Hz),
- 4.21 (1H, t, J=8Hz),
- 4.72-4.82 (1H, m),
- 6.74 (1H, d, J=8Hz),
- 6.76 (1H, d, J=8Hz),
- 7.01 (1H, d, J=8Hz),
- 7.06 (1H, d, J=8Hz),
- 7.17-7.32 (5H, m),
- 7.51, 7.51 (1H, each d, J=3Hz),
- 7.88, 7.92 (1H, each d, J=3Hz)

(3) 2-メチル-2-[4-[3-[N-フェネチル-N-[(1, 3-チアゾールー2-イル)カルボニル]]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸

エチル

N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-(フェネチル)-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド (530 mg, 純度 92.4%, 0.68 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (400 mg, 2.05 mmol) および炭酸カリウム (280 mg, 2.03 mmol) を乾燥アセトン (5 mL) に加え、43 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/3) にて精製して 173 mg (純度 97.9%, 収率 51.8%) の標題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
- 1.57 (6H, s),
- 1.90-2.00 (2H, m),
- 2.54 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.62 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.96 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.51 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.67 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.95 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4.18-4.26 (3H, m),
- 6.76 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 6.77 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.01 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.06 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.18-7.32 (5H, m),
- 7.51, 7.51 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$),

7.88, 7.92 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$)

(4) 2-メチル-2-[4-[3-[N-フェネチル-N-[(1,3-チアゾール-2-イル)カルボニル]]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸

2-メチル-2-[4-[3-[N-フェネチル-N-[(1,3-チアゾール-2-イル)カルボニル]]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸エチル (173 mg, 純度 97.9%, 0.35 mmol) をエタノール (1.7 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 mL) を加え、室温で 17 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルおよび 1 M 塩酸水溶液を加え、有機層を分液し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して 161 mg (純度 94.0%, 収率 95.5%) の標題化合物を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.57 (6H, s),
1.95-2.04 (2H, m),
2.57 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
2.65 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
2.96 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.53 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.67 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.96 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
4.21 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
6.86 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
6.88 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.05 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.12 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),

7. 17-7. 32 (5H, m),
7. 52, 7. 52 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$),
7. 84, 7. 92 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$),

IR (cm^{-1} , KBr) :

3086, 3028, 2989, 2939, 1738, 1732, 1614,
1506, 1470, 1466, 1452, 1435, 1373, 1238,
1146, 1101, 750, 700

実施例 3

(1) カルボエトキシフォルムイミデート (Carboethoxyformimide)

エチル シアノフォルメート (5.00 g, 50.5 mmol) および乾燥エタノール (2.91 mL, 49.8 mmol) を石油エーテル (6 mL) に溶解し、 -15°C に冷却して反応溶液の重さが 1.97~2.12 g になるまで塩酸ガスを通した。同温度で 4 時間攪拌し、徐々に 0°C まで昇温後、同温度で一晩攪拌した。反応溶液を $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ に保ちながら炭酸カリウム (7.67 g, 55.5 mmol) の水 (15.5 mL) 溶液を加え、さらに同温度を保ちながらエーテル (6 mL) を加えて、有機層を分液後、水層をエーテル (10 mL) で抽出した溶液と合わせ、 $0\sim 3^{\circ}\text{C}$ にて無水炭酸カリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を蒸留 ($77\sim 78^{\circ}\text{C}/16\text{ mmHg}$) 精製して 4.93 g (収率 68.3%) の標題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.35-1.42 (6H, m),
4.28-4.36 (4H, m)

(2) 1, 3-ベンゾチアゾール-2-カルボン酸エチル

カルボエトキシフオルムイミデート (1.00 g, 6.89 mmol) および 2-アミノチオフェノール (0.86 g, 6.87 mmol) を乾燥エタノール (17 mL) に溶解し、3 時間 30 分加熱還流後、室温まで冷却した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) にて精製して 0.79 g (収率 55.5%) の標題化合物を微黄色結晶として得た。

mp : 61 – 62 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ :

1.49 (3H, t, J = 7 Hz),

4.56 (2H, q, J = 7 Hz),

7.52 – 7.61 (2H, m),

7.98 (1H, d, J = 8 Hz),

8.26 (1H, d, J = 8 Hz)

(3) N- [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - N - フェネチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - カルボキサミド

3 - (4 - メトキシメトキシフェニル) - N - (フェネチル) プロピルアミン (純度 93.0%, 560 mg, 1.74 mmol) および 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボン酸エチル (300 mg, 1.45 mmol) を乾燥ベンゼン (3 mL) に溶解し、ソジウム メトキサイド (94 mg, 1.74 mmol) を加え、6 時間加熱還流後、室温まで冷却した。氷水および酢酸エチルを加え、さらに、2 M 塩酸水溶液を pH 4 になるまで加えた後、不溶物を濾過により除去した。濾液と不溶物の酢酸エチル洗浄液を合わせ、有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 3) に付して N - [3 - (4 - メトキシメトキシフェニル) プロピル] - N - フェネチル - 1, 3 - ベ

ンゾチアゾール-2-カルボキサミドの粗体を354mg得た。この粗体(354mg)をTHF(2.1mL)およびイソプロパノール(1.2mL)の混合溶媒に溶解し、2M塩酸水溶液(1.2mL)を加え、50℃で17時間30分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/3)にて精製して312mg(純度89.1%, 収率46.0%)の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

2.00-2.06 (2H, m),
2.58 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.64 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.97-3.06 (2H, m),
3.58 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.69-3.74 (1H, m),
3.98 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
4.23-4.28 (1H, m),
6.69-6.72 (1H, m),
6.75-6.79 (1H, m),
7.00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.18-7.33 (5H, m),
7.46-7.58 (2H, m),
7.96, 7.96 (1H, each d, $J=8\text{Hz}$),
8.03, 8.13 (1H, each d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 2-[4-[3-[N-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピ

オン酸エチル

N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-フェネチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-カルボキサミド (312 mg, 純度 89.1%, 0.67 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (350 mg, 1.79 mmol) および炭酸カリウム (250 mg, 1.81 mmol) を乾燥アセトン (5 mL) に加え、43 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/3) にて精製して 20.8 mg (純度 96.5%, 収率 56.5%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
- 1.57 (6H, s),
- 1.98–2.07 (2H, m),
- 2.59 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.65 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.97–3.06 (2H, m),
- 3.57 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.69–3.74 (1H, m),
- 3.99 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4.19–4.27 (3H, m),
- 6.73–6.80 (2H, m),
- 7.02 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.08 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.18–7.33 (5H, m),
- 7.46–7.58 (2H, m),
- 7.96 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),

8.04, 8.12 (1H, each d, $J=8\text{ Hz}$)

(5) 2-[4-[3-[N-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

2-[4-[3-[N-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル (208 mg, 純度 96.5%, 0.38 mmol) をエタノール (2.1 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 19 時間 30 分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルおよび 1 M 塩酸水溶液を加え、有機層を分液し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して 183 mg (純度 95.8%, 収率 91.8%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.54 (3H, s),
- 1.56 (3H, s),
- 1.98-2.08 (2H, m),
- 2.62 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.68 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.96-3.32 (2H, m),
- 3.59 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.72 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4.00 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4.26 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 6.83 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 6.89 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.07 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),

7.15 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.17–7.34 (5H, m),
7.46–7.58 (2H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 3 Hz),
7.97 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
8.08 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, 37 Hz),

IR (cm^{-1} , KBr):

3149, 2931, 2864, 1738, 1732, 1622, 1615,
1514, 1504, 1464, 1456, 1429, 1373, 1317,
1236, 1180, 1142

実施例4

(1) N-イソブチル-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロパンアミド

4-メトキシメトキシケイ皮酸 (1.00 g, 4.80 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.92 g, 4.80 mmol) および乾燥ジクロロメタン (6 mL) を混合し、室温で10分間攪拌後、氷冷下、イソブチルアミン (0.47 mL, 4.82 mmol) を加えて室温で23時間攪拌した。反応溶液を水と1 M塩酸水溶液の混合溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、1.44 gのN-イソブチル-3-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-プロパンアミドの粗体を白色結晶として得た。この粗体1.44 gをエタノール (4 mL) およびメタノール (6 mL) の混合溶媒に溶解し、パラジウム-活性炭 (10%, 290 mg, 0.27 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。不溶物を濾過により除去し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製して0.72 g (収率56.5%) の標題化合物を白色結晶として得た。

mp : 75 – 77 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ :

0.83 (6H, d, J = 6 Hz),
1.63 – 1.74 (1H, m),
2.44 (2H, t, J = 8 Hz),
2.92 (2H, t, J = 8 Hz),
3.04 (2H, dd, J = 7 Hz),
3.47 (3H, s),
5.14 (2H, s),
5.30 (br s, 1H),
6.93 – 7.00 (2H, m),
7.10 – 7.13 (2H, m)

(2) N-イソブチル-N-[3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル]
)-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド

水素化リチウムアルミニウム (86 mg, 2.27 mmol) を乾燥 THF (2 mL) に懸濁し、氷冷下、上記 N-イソブチル-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロパンアミド (600 mg, 2.26 mmol) の乾燥 THF (4 mL) 溶液を滴下した。4 時間加熱還流し、氷冷下、飽和硫酸ナトリウム水溶液を固形物が析出しなくなるまで少しずつ加えた。不溶物を濾過により除去し、THF で洗浄した洗浄液と合わせ、減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解した。水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して N-イソブチル-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピルアミンの粗体を 555 mg 黄色油状物として得た。この粗体 (555 mg) および 1, 3-チアゾール-2-カルボン酸エチル (370 mg, 2.35 mmol) を乾燥ベンゼン (5 mL) に溶解し、ソジウム メトキサイド (140 mg, 2.59 mmol) を加え、7 時間加熱還流後、室温まで冷却した。氷水

を加え、さらに、3 M塩酸水溶液をpH 4になるまで加えた後、有機層を分液し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／3）にて精製して416 mg（収率50.7%）の標題化合物を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

0.86 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 0.94 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 1.90–2.12 (3H, m),
 2.56 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 2.63 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 3.34 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 3.47 (3H, s),
 3.54 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 3.96 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 4.04 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 4.21 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 4.72–4.82 (1H, m),
 5.15 (2H, s),
 6.92–6.98 (2H, m),
 7.05–7.26 (2H, m),
 7.49 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$),
 7.82, 7.85 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$)

(3) N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-イソブチル
 -1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド

N-イソブチル-N-[3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル]

−1, 3−チアゾール−2−カルボキサミド (416 mg) を THF (2.5 mL) およびイソプロパノール (1.7 mL) の混合溶媒に溶解し、2 M 塩酸水溶液 (1.7 mL) を加え、50℃で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/3) にて精製して359 mg (純度92.6%, 収率90.8%) の標題化合物を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

0.90 (6H, each d, $J=7\text{ Hz}$),
 1.90–2.14 (3H, m),
 2.55 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 2.61 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 3.34 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 3.54 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 3.95 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 4.04 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
 4.70–4.78 (1H, m),
 6.75 (2H, dd, $J=5\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$),
 7.01 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
 7.07 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
 7.49 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$),
 7.83, 7.86 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$)

(4) 2-[4-[3-[N-イソブチル-N-[(1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-イソブチル-1

, 3-チアゾール-2-カルボキサミド (530 mg, 純度 92.6%, 1.04 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (0.47 mL, 3.16 mmol) および炭酸カリウム (430 mg, 3.11 mmol) を2-ブタノン (MEK) (6 mL) に加え、46時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/5-1/3) にて精製して323 mg (収率 71.8%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

0.85 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$),
0.93 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$),
1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
1.54 (3H, s),
1.57 (3H, s),
1.90-2.14 (3H, m),
2.54 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
2.61 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.33 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
3.53 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.94 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
4.03 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
4.23 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$),
6.77 (2H, dd, $J=5\text{ Hz}$, 8 Hz),
7.01 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.07 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.49 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$),
7.83, 7.86 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$)

(5) 2-[4-[3-[N-イソブチル-N-[(1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

2-[4-[3-[N-イソブチル-N-[(1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル (323 mg, 0.75 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 23 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルおよび 1 M 塩酸水溶液を pH 3 になるまで加え、有機層を分液し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して 317 mg (純度 93.1%, 収率 97.3%) の標題化合物を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

0.86 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$),
0.94 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$),
1.54 (3H, s),
1.57 (3H, s),
1.90-2.14 (3H, m),
2.58 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
2.65 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.34 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
3.54 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.95 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
4.04 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
6.87 (2H, dd, $J=6\text{ Hz}$, 8 Hz),
7.07 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.13 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.50 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$),

7.83, 7.86 (1H, each d, $J=3\text{ Hz}$),

IR (cm^{-1} , KBr) :

2960, 2872, 1738, 1612, 1508, 1468, 1439,
1392, 1389, 1373, 1369, 1240, 1147, 1090,
1047, 752

実施例 5

(1) 2-[N-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-1,3-ベンゾチアゾール

3-(4-メトキシメトキシフェニル)-N-(フェネチル)プロピルアミン (2.65 g, 純度 93.0%, 8.23 mmol) および 2-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール (1.00 g, 5.90 mmol) を DMSO (2.6 mL) に溶解し、室温で 46 時間攪拌した後、50°C で 16 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/7-1/5) にて精製して 1.40 g (純度 97.4%, 収率 53.4%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.96 (2H, dt, $J=8\text{ Hz}$, 16 Hz),
2.60 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
2.99 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.42 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
3.48 (3H, s),
3.71 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
5.15 (2H, s),

6.93-6.98 (2H, m),
7.02-7.11 (3H, m),
7.19-7.32 (6H, m),
7.54-7.60 (2H, m)

(2) 2-[N-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]
アミノ-1,3-ベンゾチアゾール

2-[N-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]
アミノ-1,3-ベンゾチアゾール (700mg, 純度97.4%, 1.58
mmol) を THF (3mL) およびイソプロパノール (1.5mL) の混合溶
媒に溶解し、2M塩酸水溶液 (1.5mL) を加え、50℃で23時間攪拌した。
減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
を加え、有機層を分液後、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して623mg (純度96.8%, 収率98.
1%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ :

1.93 (2H, dt, $J=8\text{Hz}$, 15Hz),
2.55 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.99 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.42 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.70 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
6.70-6.74 (2H, m),
6.95-7.01 (2H, m),
7.06 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
7.18-7.32 (6H, m),
7.58 (2H, t, $J=8\text{Hz}$)

(3) 2-[4-[3-[N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

2-[N-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-1,3-ベンゾチアゾール (623 mg, 純度 96.8%, 1.55 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (900 mg, 4.61 mmol) および炭酸カリウム (260 mg, 3.11 mmol) をアセトン (5 mL) に加え、18時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル (5 mL) を加え、水 (5 mL) および飽和食塩水 (5 mL) で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/5-1/3) にて精製して 228 mg (純度 92.8%, 収率 27.2%) の標題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
- 1.57 (6H, s),
- 1.95 (2H, dt, $J=8\text{ Hz}$, 16 Hz),
- 2.58 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.99 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.40 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.70 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4.23 (2H, q),
- 6.75-6.80 (2H, m),
- 7.00-7.17 (3H, m),
- 7.19-7.33 (6H, m),
- 7.54-7.60 (2H, m)

(4) 2-[4-[3-[N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-

フェネチル] アミノプロピル] フェノキシ] -2-メチルプロピオン酸

2-[4-[3-[N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル(228mg, 純度92.8%, 0.42mmol)をエタノール(3mL)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、室温で27時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣に1M塩酸水溶液をpH7になるまで加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して1.99mg(純度97.8%, 収率97.6%)の標題化合物を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

- 1.53 (6H, s),
- 1.93 (2H, dt, $J=8\text{Hz}$, 15Hz),
- 2.57 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 2.97 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.40 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.67 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 6.82 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 7.02 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 7.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 7.18-7.32 (6H, m),
- 7.57 (2H, dd, $J=4\text{Hz}$, 8Hz)

IR (cm^{-1} , KBr):

2933, 1720, 1595, 1543, 1508, 1458, 1454,
1444, 1371, 1234, 1147, 750, 700

実施例 6

(1) 2-[N-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-1,3-チアゾール

3-(4-メトキシメトキシフェニル)-N-(フェネチル)プロピルアミン (800 mg, 純度 93.0%, 2.48 mmol) を乾燥 DMF (6 mL) に溶解し、60%-水素化ナトリウム (120 mg, 3.00 mmol) を加えて室温で1時間攪拌後、2-ブロモ-1,3-チアゾール (0.27 mL, 3.05 mmol) を加え、室温で44時間30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/3) にて精製して266 mg (純度 98.6%, 収率 27.6%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.86 (2H, dt, $J=8\text{ Hz}$, 15 Hz),
- 2.56 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.86 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.14 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.40 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.48 (3H, s),
- 5.15 (2H, s),
- 6.87 (1H, s),
- 6.94-6.98 (2H, m),
- 7.03-7.08 (2H, m),
- 7.14-7.32 (5H, m),
- 8.07 (1H, s)

(2) 2-[N-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-1,3-チアゾール

2-[N-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-1,3-チアゾール(266mg, 純度98.6%, 0.69mmol)をTHF(1.2mL)およびイソプロパノール(0.6mL)の混合溶媒に溶解し、2M塩酸水溶液(0.6mL)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.5mL)を加え、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えた。有機層を分液後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて精製して77mg(純度94.0%, 収率31.0%)の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

- 1.85 (2H, dt, $J=8\text{Hz}$, 15Hz),
- 2.54 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 2.86 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.14 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.41 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 6.74-6.78 (2H, m),
- 6.84 (1H, s),
- 6.92-7.02 (2H, m),
- 7.15-7.32 (5H, m),
- 8.07 (1H, s)

(3) 2-メチル-2-[4-[3-[N-フェネチル-N-(1,3-チアゾール-2-イル)]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸エチル

2-[N-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-1,3-チアゾール(677mg, 純度94.0%, , 1.55mmol)

)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (0.1 mL, 0.67 mmol) および炭酸カリウム (90 mg, 0.65 mmol) をメチルエチルケトン (MEK) (2 mL) に加え、47時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて精製して69 mg (純度99.9%収率72.5%) の標題化合物を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ = 1.25 (3H, t, J = 7 Hz),
1.57 (6H, s),
1.85 (2H, dt, J = 8 Hz, 15 Hz),
2.54 (2H, t, J = 8 Hz),
2.85 (2H, t, J = 8 Hz),
3.13 (2H, t, J = 8 Hz),
3.40 (2H, t, J = 8 Hz),
4.24 (2H, q, J = 7 Hz),
6.75–6.80 (2H, m),
6.86 (1H, s),
6.98–7.03 (2H, m),
7.15–7.32 (5H, m),
8.06 (1H, s)

(4) 2-メチル-2-[4-[3-[N-フェネチル-N-(1,3-チアゾール-2-イル)]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸

2-メチル-2-[4-[3-[N-フェネチル-N-(1,3-チアゾール-2-イル)]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸エチル (69 mg, 純度99.9%, 0.15 mmol) をエタノール (0.7 mL) に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加え、室温で26時間攪拌後、減圧

下溶媒を留去した。残渣に1M塩酸水溶液をpH7になるまで加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して61mg（収率95.8%）の標題化合物を黄色結晶として得た。

mp: 91–92°C

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ:

- 1.64 (6H, s),
- 1.82 (2H, dt, J=8Hz, 15Hz),
- 2.54 (2H, t, J=8Hz),
- 2.85 (2H, t, J=8Hz),
- 3.10 (2H, t, J=8Hz),
- 3.39 (2H, t, J=8Hz),
- 6.19, 6.21 (1H, each s),
- 6.90–6.94 (2H, m),
- 7.04–7.07 (2H, m),
- 7.15–7.18 (2H, m),
- 7.20–7.33 (4H, m),
- 8.01 (1H, s)

IR (cm⁻¹, KBr):

3089, 1718, 1533, 1510, 1456, 1431, 1381,
1379, 1365, 1288, 1230, 1180, 1149, 1111

実施例7

(1) 2-[N-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-5-ニトロ-1,3-チアゾール

3-(4-メトキシメトキシフェニル)-N-(フェネチル)プロピルアミン

(680 mg, 純度 93.0%, 2.11 mmol) を乾燥 DMF (5 mL) に溶解し、60%-水素化ナトリウム (110 mg, 2.75 mmol) を加えて室温で1時間攪拌後、2-ブロモ-5-ニトロ-1,3-チアゾール (560 mg, 2.68 mmol) を加え、室温で43時間30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/3-1/2) にて精製して605 mg (純度 93.1%, 収率 62.4%) の標題化合物を橙色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.95-2.05 (2H, m),
- 2.60 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.66 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.95 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.97 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.28 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.48 (3H, s),
- 3.62 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.72 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4.01 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 5.16 (2H, s),
- 6.97-7.01 (2H, m),
- 7.04-7.14 (3H, m),
- 7.19 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
- 7.25-7.36 (3H, m),
- 8.39, 8.65 (1H, each s)

(2) 2-[N-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]
アミノ-5-ニトロ-1,3-チアゾール

2-[N-3-(4-メトキシメトキシフェニル)プロピル-N-フェネチル]アミノ-5-ニトロ-1,3-チアゾール(605mg, 純度93.1%, 1.32mmol)をTHF(2.4mL)およびイソプロパノール(1.2mL)の混合溶媒に溶解し、2M塩酸水溶液(1.2mL)を加え、50℃で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分液後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2-1/1)にて精製して306mg(純度90.4%, 収率54.6%)の標題化合物を褐色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

- 1.76-1.90 (2H, m),
- 2.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 2.56 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 2.79 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 2.85 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.10 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.36 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.43 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 3.53 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
- 6.77 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 6.99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 7.04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 7.11 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
- 7.19-7.32 (4H, m),
- 7.83, 7.99 (1H, each s)

(3) 2-メチル-2-[4-[3-[N-(5-ニトロ-1,3-チアゾール

ー2-イル) -N-フェネチル] アミノプロピル] フェノキシ] プロピオン酸エチル

2-[N-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピル-N-フェネチル] アミノ-5-ニトロ-1, 3-チアゾール (306 mg, 純度90.4%, 0.72 mmol)、2-ブromo-2-メチルプロピオン酸エチル (0.32 mL, 2.15 mmol) および炭酸カリウム (290 mg, 2.10 mmol) をメチルエチルケトン (MEK) (2 mL) に加え、47時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2-1/1) にて精製して242 mg (純度99.7% 収率67.3%) の標題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
- 1.57 (6H, s),
- 1.76-2.05 (2H, m),
- 2.50 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.56 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.78 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 2.84 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.10 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.35 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.42 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 3.52 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
- 4.24 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$),
- 6.76-6.80 (2H, m),
- 6.99 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$),

7.05 (1H, d, J=9 Hz),
7.11 (1H, d, J=7 Hz),
7.19–7.32 (4H, m),
7.83, 8.00 (1H, each s)

(4) 2-メチル-2-[4-[3-[N-(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸

2-メチル-2-[4-[3-[N-(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]プロピオン酸エチル (242 mg, 純度 99.7%, 0.48 mmol) をエタノール (2.4 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.63 mL) を加え、室温で 26 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣に 1 M 塩酸水溶液を pH 7 になるまで加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して 179 mg (収率 76.6%) の標題化合物を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.57 (6H, s),
1.76–1.89 (2H, m),
2.51 (1H, t, J=8 Hz),
2.56 (1H, t, J=8 Hz),
2.79 (1H, t, J=8 Hz),
2.83 (1H, t, J=8 Hz),
3.09 (1H, t, J=8 Hz),
3.35 (1H, t, J=8 Hz),
3.42 (1H, t, J=8 Hz),
3.51 (1H, t, J=8 Hz),
6.86 (2H, d, J=8 Hz),

7.01 (1H, d, $J=9$ Hz),
7.07 (1H, d, $J=9$ Hz),
7.11 (1H, d, $J=7$ Hz),
7.18–7.32 (4H, m),
7.92 (1H, d, $J=5.4$ Hz)

IR (cm^{-1} , KBr) :

2987, 2937, 2866, 1736, 1670, 1635, 1508,
1454, 1450, 1396, 1373, 1240, 1151, 702

実施例 8

(薬理実験)

I. 測定方法

(1) PPAR α 、 γ 、 δ 活性化作用の測定

試験化合物〔実施例 1～3, 5 及び既知の PPAR δ アゴニストの GW-2433 (Berger, J. 他, (1999) J. Biol. Chem., 274: 6718–6725)〕の PPAR α 、 γ 及び δ 活性化作用を以下のように測定した。

1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞 (CV-1 細胞) は、東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終 DMSO 濃度 0.1% で試験に用いた。

2) プラスミド

受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR α LBD、GAL4-hPPAR γ LBD、GAL4-hPPAR δ LBD)、ルシフェラーゼ発現プラスミド (UASx4-TK-LUC)、 β -ガラクトシダーゼ発現プラスミド (β GAL) は Kliwer, S. A. 他, ((1992) Nature, 358: 771–774) と同様のものを使用した。

3) トランスフェクション

CV-1細胞を1ウェル当たり 2×10^5 個の細胞濃度で、24ウェル培養プレートに播き、24時間、4%胎児ウシ血清(FCS)添加OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technologies) $500 \mu\text{l}/\text{well}$ で培養した。その後、血清無添加のOPTI-MEMで細胞を洗い、DNA含有溶液〔1ウェル($250 \mu\text{l}$ 添加溶液)当たり、以下の成分を含有するもの； $0.03 \mu\text{g}$ のGAL4-hPPAR δ LBD, $0.25 \mu\text{g}$ のUASx4-TK-LUC, $0.35 \mu\text{g}$ の β GALおよび $2 \mu\text{l}$ のリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies), これらをOPTI-MEMに溶解し、室温で30分間静置したもの〕を添加して、 37°C で5時間培養した。

4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA含有溶液を除き、試験化合物(終濃度： 10^{-4}M あるいは 10^{-5}M になるように100%DMSOに溶解したもの)を含む4%FCS-OPTI-MEM $500 \mu\text{l}$ に新たに交換してさらに40時間、 37°C で培養した。

5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBSで2回洗った後、凍結融解を1回行い、1ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶化緩衝液(25mM Tris- PO_4 (pH 7.8), $15\% \text{v/v}$ Glycerol, $2\% \text{CHAPS}$, $1\% \text{Lecithin}$, $1\% \text{BSA}$, 4mM EGTA (pH 8.0), 8mM MgCl_2 , 1mM DTT) $100 \mu\text{l}$ を添加して、室温で10分間放置した。そのうちの $20 \mu\text{l}$ を96ウェル測定用プレートに分取して、ルシフェラーゼ基質溶液 $100 \mu\text{l}$ (ピッカジーン；ニッポンジーン社製)を添加し、MLR-100型マイクロルミノリーダー(コロナ電気社製)を用いて、1秒間の発光量(ルシフェラーゼ活性)を求めた。ルシフェラーゼ遺伝子の添加と同時に加えておいた β GALの細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によるルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフェクション効率で補正した。 β -ガラクトシダーゼ活性の測定方法は、 $50 \mu\text{l}$ の可溶化試料を別な96ウェルプレートに分取し、ONPG(2-ニトロフェニル- β -D-ガラクトピラノシド)溶液10

0 μ l を添加して、室温で5分間インキュベートした。反応停止液（1 M炭酸ナトリウム溶液）50 μ l を加え、414 nmの吸光度を測定した。溶媒として用いたDMSO（0.1%濃度）のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値（コントロール値）を0%に、対照薬（PPAR α : 10⁻⁴M WY-14643（4-クロロ-6-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-ピリミジニル)チオ)酢酸（ドイツ特許2314160）、PPAR γ : 10⁻⁵M Rosiglitazone、PPAR δ 10⁻⁴MにおけるL-165041）で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。

II. 試験結果

PPARの活性化作用（EC50 μ M）を示す試験結果表10に示す。

【表10】

	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
実施例1	0.2	0.7	2.8
実施例2	2.5	2	0.9
実施例3	0.4	5	4.4
実施例5	1.3	2.8	1.1
GW-2433	0.06	1.8	0.8

表中、実施例1, 2, 3, 及び5は以下の化合物である。

実施例1: 2-[4-[3-[N-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例2: 2-メチル-2-[4-[3-[N-フェネチル-N-[(1,3-チアゾール-2-イル)カルボニル]]アミノプロピル]フェノ

キシ] プロピオン酸

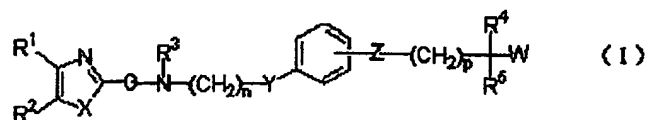
実施例 3 : 2-[4-[3-[N-[(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)
カルボニル]-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]
-2-メチルプロピオン酸

実施例 5 : 2-メチル-2-[4-[3-[N-(1, 3-ベンゾチアゾール
-2-イル)-N-フェネチル]アミノプロピル]フェノキシ]プロ
ピオン酸

表 10 から明らかなように、本発明化合物は優れた PPAR 活性化作用 (PPAR α 、 γ 又は δ 活性作用) を有することが明らかになった

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (I)、



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、若しくは炭素原子数 6～10 のアリール基を表すか、又は R^1 と R^2 が一緒になって R^1 及び R^2 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成しても良く、

X は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^0-$ (R^0 は水素原子又は炭素原子数 1～8 のアルキル基)、又は $-CH=CH-$ を表し、

G は単結合又はカルボニル基を表し、

R^3 は炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 2～8 のアルケニル基、炭素原子数 2～8 のアルキニル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 6～10 のアリール基、アリールアルキル基 (アリール部分の炭素原子数 6～10 で、アルキル部分の炭素原子数 1～8)、複素環基、又は複素環アルキル基 (アルキル部分の炭素原子数 1～8) を表し、

n は 0～5 の整数を表し、

Y は $-CH_2-$ 、カルボニル基、又は $-CH=CH-$ を表し、

Z は酸素原子又は硫黄原子を表し、

p は 0～5 の整数を表し、

R^4 及び R^5 はそれぞれ水素原子又は炭素原子数 1～8 のアルキル基を表し、

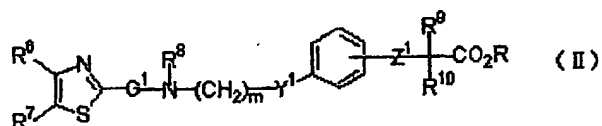
そして W はカルボキシ基、炭素原子数 2～8 のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、又はテトラゾリル基を表す。

上記 R^1 及び R^2 のアリール基、 R^3 のアリール基、アリールアルキル基、複素環基、複素環アルキル基、並びに R^1 と R^2 が一緒になって R^1 及び R^2 が結合して

いる炭素原子と共に形成されるベンゼン環は炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアルコシカルボニル基、炭素原子数 2～8 のアシル基、ホルミル基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）、又はジアルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）から選ばれる置換基を有していても良い。）

で表される化合物又はその塩。

2. 次の一般式 (I I)、



(式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、若しくは炭素原子数 6～10 のアリール基を表すか、又は R^6 と R^7 が一緒になって R^6 及び R^7 が結合している炭素原子と共にベンゼン環を形成しても良く、

G^1 は単結合又はカルボニル基を表し、

R^8 は炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 2～8 のアルケニル基、炭素原子数 2～8 のアルキニル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基、炭素原子数 3～7 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 6～10 のアリール基、アリールアルキル基（アリール部分の炭素原子数 6～10 で、アルキル部分の炭素原子数 1～8）、複素環基、又は複素環アルキル基（アルキル部分の炭素原子数 1～8）を表し、

m は 0～5 の整数を表し、

Y^1 は $-CH_2-$ 、カルボニル基、又は $-CH=CH-$ を表し、

Z^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^9 及び R^{10} はそれぞれ水素原子又は炭素原子数 1～8 のアルキル基を表し、

そして R は水素原子又は炭素原子数 1～6 のアルキル基を表す。

上記 R^6 及び R^7 のアリール基、 R^8 のアリール基、アリールアルキル基、複素

環基、複素環アルキル基、並びに R^6 と R^7 が一緒になって R^6 及び R^7 が結合している炭素原子と共に形成されるベンゼン環は炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 2～8 のアシル基、ホルミル基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）、又はジアルキルアミノ基（アルキル基の炭素原子数は 1～8）から選ばれる置換基を有していても良い。）

で表されるチアゾール誘導体又はその塩。

3. R^8 が炭素原子数 1～8 のアルキル基、又は置換基として炭素原子数 1～8 のアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基、炭素原子数 2～8 のアシル基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、又はアミノ基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニルアルキル基（アルキル部分の炭素原子数は 1～8）である請求項 2 記載のチアゾール誘導体又はその塩。

4. Y^1 が $-CH_2-$ である請求項 2 又は 3 記載のチアゾール誘導体又はその塩。

5. 請求項 1～4 の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10577

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/56, 277/68, 277/82, 233/90, 233/88, 235/24, 235/30,
A61K31/426, 31/428, 31/4164, 277/42, 31/4184, A64P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/56, 277/68, 277/82, 233/90, 233/88, 235/24, 235/30,
A61K31/426, 31/428, 31/4164, 277/42, 31/4184, A64P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996

Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002

Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Peter J.Brown et. Al., "Identification of peroxisome proliferator-activated receptor ligands from a biased chemical library", Chemistry and Biology, Vol.4, No.12, (1997), pages 909 to 918	1-3
PA	Peter J.Brown et. al., "Identification of subtype selective human PPAR α agonist through parallel-array synthesis", Chemistry and Biology, Vol.4, No.12, (2001.05.07), Pages 1225 to 1227	1-3
A	US, 4959379, A (Bayer Aktiengesellschaft), 25 September 1990 (25.09.90), Claims & JP 01-305074 A (Claims) & EP 334138 A & DE 3835660 A & BR 8901384 A	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 25 February, 2002 (25.02.02)

Date of mailing of the international search report
 12 March, 2002 (12.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10577

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4151303, A (Boehringer Mannheim GmbH), 24 April, 1979 (24.04.79), Claims & JP 52-36637 A (Claims) & AR 211552 A & AT 358012 B & AT 684676 A & AU 1778976 A & AU 497932 A & BE 846162 A & CA 1068292 A & CH 627152 A & CS 185645 A & DD 126217 A & DE 2541342 A & DK 412376 A & ES 451627 A & FI 762614 A & FR 2324295 A & GB 1499097 A & HU 175052 A & IE 43627 A & IL 50507 A & IT 1078751 A & LU 75801 A & NL 7610182 A & NZ 182021 A & PT 65585 A & SE 7610214 A & SU 664561 A & ZA 7605531 A	1-3
A	WO, 92/10468, A (The Wellcome Foundation Ltd, et al.), 25 June, 1992 (25.06.92), Claims & JP 650715 A (Claims) & AU 647859 A & AU 9056091 A & CA 2098122 A & DE 69127556 D & EP 639178 A & HU 64514 A & IE 914304 A & IL 100331 A & NZ 240935 A & ZA 9109773 A	1-3
A	JP, 10-182459, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), Claims (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl' C07D277/56, 277/68, 277/42, 277/82, 233/90, 233/88, 235/24, 235/30, A61K31/426, 31/428, 31/4164, 31/4184, A61P43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl' C07D277/56, 277/68, 277/42, 277/82, 233/90, 233/88, 235/24, 235/30, A61K31/426, 31/428, 31/4164, 31/4184, A61P43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1926-1996 日本国公開実用新案公報 1971-2002 日本国登録実用新案公報 1994-2002 日本国実用新案登録公報 1996-2002		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Peter J. Brown et. al., "Identification of peroxisome proliferator-activated receptor ligands from a biased chemical library", Chemistry and Biology, Vol. 4, No. 12, (1997), p909-918	1-3
PA	Peter J. Brown et. al., "Identification of subtype selective human PPAR α agonist through parallel-array synthesis", Chemistry and Biology, Vol. 4, No. 12, (2001. 05. 07), p1225-1227	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 02, 02		国際調査報告の発送日 12.03.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 神原 貴子 電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 4959379 A (Bayer Aktiengesellschaft), 1990. 09. 25, 特許請求の範囲 & JP 01-305074 A (特許請求の範囲) & EP 334138 A & DE 3835660 A & BR 8901384 A	1-3
A	US 4151303 A (Boehringer Mannheim GmbH), 1979. 04. 24 特許請求の範囲 & JP 52-36637 A (特許請求の範囲) & AR 211552 A & AT 358012 B & AT 684676 A & AU 1778976 A & AU 497932 A & BE 846162 A & CA 1068292 A & CH 627152 A & CS 185645 A & DD 126217 A & DE 2541342 A & DK 412376 A & ES 451627 A & FI 762614 A & FR 2324295 A & GB 1499097 A & HU 175052 A & IE 43627 A & IL 50507 A & IT 1078751 A & LU 75801 A & NL 7610182 A & NZ 182021 A & PT 65585 A & SE 7610214 A & SU 664561 A & ZA 7605531 A	1-3
A	WO 92/10468 A (The Wellcome Foundation Limited, et.al.), 1992. 06. 25, 特許請求の範囲 & JP 650715 A (特許請求の範囲) & AU 647859 A & AU 9056091 A & CA 2098122 A & DE 69127556 D & EP 639178 A & HU 64514 A & IE 914304 A & IL 100331 A & NZ 240935 A & ZA 9109773 A	1-3
A	JP 10-182459 A (大塚製薬株式会社), 1998. 07. 07, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.